

0-772693

На правах рукописи

КОЗЛОВ АРТЕМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЯДА Р, N-СОДЕРЖАЩИХ КАРКАСНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ И МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ В РАСТВОРАХ**

02.00.04 - Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2008



Работа выполнена в Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук
Латыпов Шамиль Камильевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Захарова Люция Ярулловна

доктор физико-математических наук
Крушельницкий Алексей Германович

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт
физической и органической химии
Южного федерального университета
(г. Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «10» декабря 2008г. в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 022. 005. 01 при Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, Казань, ул. Арбузова, 8
ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Автореферат разослан «5» ноября 2008г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000510603

Р.Г. Муратова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из основных задач современной науки (в частности, органической химии, биохимии, молекулярной биологии) является поиск и создание новых веществ и материалов с заданными свойствами (например, эффективных органических катализаторов, новых лекарственных средств и т.д.).

Одним из способов в разработке таких систем является достижение пространственной предорганизации определенных заведомо активных групп с помощью ковалентных и нековалентных связей. При использовании «жестких» спейсеров возможно получение каркасных пространственно детерминированных структур. Применение «гибких» спейсеров дает возможность получения макроциклов и ациклов с большей конформационной лабильностью, и таким образом, возможностью «подстраиваться» под молекулу-мишень. В то же время особо интересна предорганизация за счет слабых нековалентных взаимодействий, так как с одной стороны она может проводиться в мягких условиях, и с другой – может существенно зависеть от внешнего стимула, т.е. может быть использована при конструировании различных молекулярных устройств и машин. При этом использование в качестве активных групп мягких донорных центров, таких как атомы трехкоординированного фосфора, интересно с точки зрения создания каталитических и супрамолекулярных систем – рецепторов и сенсоров со специфическими свойствами. Применение таких фармакофорных групп, как нуклеиновые основания, перспективно с точки зрения создания новых биологически активных веществ. Поэтому в последние годы интенсивно ведутся разработки новых макроциклических структур на их основе.

Однако для рационального дизайна необходимо знание трехмерной структуры таких соединений, факторов, определяющих их геометрию и энергетические параметры, учет роли внутри-/межмолекулярных слабых взаимодействий и эффектов среды на структуру как макроциклов, так и их ассоциатов. Особенно важны такие данные в растворах, так как именно в жидкости происходит абсолютное большинство процессов. В этом отношении спектроскопия ЯМР высокого разрешения является одним из наиболее эффективных методов.

Исследование подобных макроциклических систем различной «жесткости» является достаточно сложной задачей, что обусловлено как влиянием большого числа параметров на наблюдаемые спектральные характеристики ЯМР, так и различных факторов, воздействующих на структуры и поведение таких систем в жидкости. Видимо, поэтому в мировой литературе экспериментальных работ, посвященных установлению структуры таких макроциклических систем в растворах, мало. Это подчеркивает **новизну** и **актуальность** таких исследований.

Цель работы. Установление конформационной структуры и динамики новых Р, N – содержащих макроциклических соединений различной «жесткости» в растворах, а также факторов, способных влиять на эти характеристики.

Определение таутомерной, конформационной и надмолекулярной структур и динамики ряда макроциклических производных пиримидиновых оснований в жидкости. Установление основных факторов, контролирующих эти структурные особенности.

Научная новизна и практическая значимость работы. Установлена конформационная структура и относительная конфигурация хиральных (RRRR/SSSS) центров нового «жесткого» Р, N -содержащего криптанда с полиметиленовыми спейсерами, содержащими три атома углерода, в жидкости. Показано, что в отсутствии «якорного» спейсера реализуется конформационно лабильный RSSR/SRRS диастереомер. Показано, что эти изомеры соответствуют наиболее стабильным с точки зрения энергии (HF/6-31G//HF/6-31G) структурам, что, возможно, обусловлено термодинамическим контролем стереоселективности этих реакций.

Впервые предложен и апробирован на двух каркасных Р, N -содержащих парациклофанах комбинированный ЯМР подход для установления химической структуры высоко симметричных макроциклических молекул, основанный на совместном использовании спектральных (корреляционных) и диффузионных данных ЯМР. Установлена «спиральность» конформационной структуры данных соединений, степень которой и размер внутримолекулярной полости могут зависеть от объема заместителей. Показано, что эффекты влияния НЭП атомов фосфора на химические сдвиги соседних ядер стереоспецифичны и могут служить дополнительным инструментом в структурных исследованиях Р-содержащих систем.

Показано, что в макроциклах, состоящих из трех пиримидиновых оснований, может реализовываться «свернутая» конформация. Однако возможность образования такой структуры существенно зависит от: 1) длины полиметиленовых спейсеров (структурный фактор); 2) наличия нековалентных взаимодействий (водородное связывание); 3) среды (кислотность, природа растворителя). Установлено, что «свернутая» конформация стабилизируется за счет внутримолекулярного водородного связывания только при определенной длине спейсеров и дестабилизируется при протонировании за счет конкуренции с межмолекулярными водородными связями, что, в свою очередь, приводит к надмолекулярной агрегации, которую можно разрушить в полярном растворителе.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и содержит 67 рисунков, 16 таблиц; включает введение, четыре главы, основные результаты и выводы, список литературы из 230 наименований, приложение (35 страниц).

Методология исследования. При проведении экспериментов ЯМР применялись: для наблюдения скалярных взаимодействий - двумерные гомо- и гетерокорреляционные инверсные методики с градиентной рефокусировкой сигналов (2D ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C / ^1H - ^{15}N / ^1H - ^{31}P HSQC и HMBC), для измерения ядерных эффектов Оверхаузера - 1D DPFGNOE NOESY/ROESY, и для измерения коэффициентов самодиффузии - 2D DOSY. Анализ формы линий для определения констант скоростей обмена производился при помощи программы DNMR Line Shape Analysis (Bruker TopSpin). Компьютерное моделирование осуществлялось

при помощи программного обеспечения CambridgeSoft, квантово-химические расчеты (*ab initio*) при помощи программы Gaussian 98.

Использованные сокращения. ХС – химический сдвиг, ММ – метод молекулярной механики, ММ2 – силовые константы, МД – метод молекулярной динамики, ВС – водородная связь, ВВС – внутримолекулярная водородная связь, МВС – межмолекулярная водородная связь, ЯЭО – ядерный эффект Оверхаузера, КСД – коэффициент самодиффузии, НЭП – неподеленная электронная пара, SEV – Объем молекулы, недоступный для растворителя, в модели Коннолли (Connolly Solvent-Excluded Volume), ТФУК – трифторуксусная кислота, ТЭА – триэтиламин, Mes – 2,4,6-триметилфенил, Р – пиримидин, U – урацил.

Апробация работы. Основные результаты докладывались и обсуждались в рамках докладов на: итоговых конференциях ИОФХ 2004, 2006 и 2007г; Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2004, 2007); 1st International Symposium and Summer School Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Materials (Санкт-Петербург, 2004); IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2005); VII Международном Семинаре по Магнитному Резонансу (Спектроскопия, Томография и Экология) (Ростов-на-Дону, 2004); VII International Scientific School "Actual problems of Magnetic Resonance and its Applications. New Aspects of Magnetic Resonance Application" (Kazan, 2004); Юбилейной научной конференции физического факультета (Казань, 2004); Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2005, 2006, 2007); IX молодежной научной школы «Актуальные проблемы магнитного резонанса и его применений» (Казань, 2005); IVth International Symposium "Design and Synthesis of Supramolecular Architectures" (Kazan, 2006); International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC-17), (Xiamen, China, 2007); XV Международной Конференции по химии соединений фосфора (Санкт-Петербург, 2008); Magnetic Resonance Congress Euromar-2008. (Saint Petersburg. -2008.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей (в том числе 7 статей в журналах из рекомендуемого списка ВАК), из которых 6 в международных журналах, 1 в сборнике статей и 15 тезисов докладов.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНИИ РАН в соответствии с научным направлением 4.1 «Теория химического строения и химической связи, кинетика и механизмы химических реакций, реакционная способность химических соединений, стереохимия, кристаллохимия» в рамках госбюджетной темы Института «Конформация, таутомерия, надмолекулярная структура, избирательное связывание и реакция на внешнее физико-химическое воздействия ароматических гетероциклов и макроциклических каркасных структур на их основе» (№ гос.рег. 01.2.007 05099) и в соответствии с планами грантов

РФФИ (№ 05-03-32558 и № 06-03-32754-а) на оборудовании отделения ЯМР Федерального коллективного спектро-аналитического центра физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов (ЦКП САЦ) и Федерального ЦКП физико-химических исследований веществ и материалов (ФЦКП ФХИ) (гос. контракты Министерства образования и науки РФ № 02.451.11.7036 и 02.451.11.7019).

Изученные в работе соединения синтезированы в лаборатории Металлоорганических и координационных соединений под руководством академика РАН Синяшина Олега Герольдовича, и в лаборатории Химии нуклеотидных оснований под руководством д.х.н., проф. Резника Владимира Савича (ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Рассмотрены некоторые способы дизайна новых молекулярных систем посредством пространственной предорганизации определенных заведомо активных групп с помощью ковалентных и нековалентных связей. Различные типы и количество спейсеров позволяют получать системы, обладающие разной степенью жесткости,¹ например: криптан-ды, циклофаны, образованные ароматическими спейсерами; макроциклы и ациклы, построенные с помощью гибких полиметиленовых цепочек (Рис. 1). С возрастанием гибкости структур увеличивается вклад в пространственную предорганизацию за счет слабых нековалентных взаимодействий, который в пределе становится основным в молекулярных кластерах.

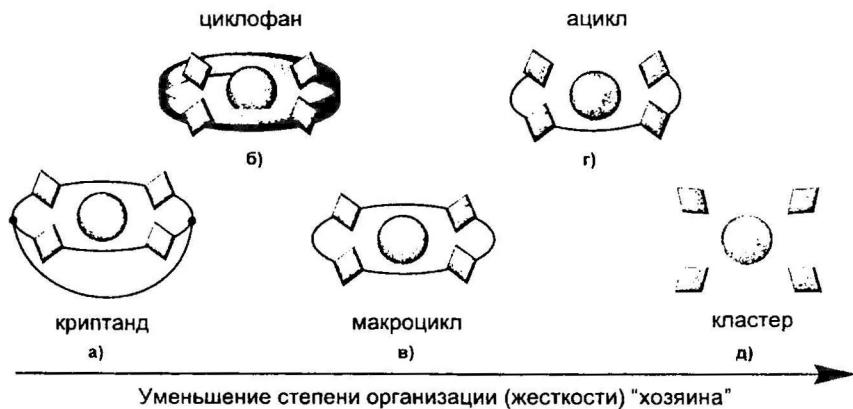


Рис. 1. Молекулярные системы (комплексы) различной жесткости.¹

¹ В данном случае под степенью «жесткости» («гибкости») структуры условно подразумевается величина энергетического барьера изменения конформации молекулы, которое может быть зарегистрировано в рамках спектроскопии ЯМР в условиях типично доступных температур (до -100°C) («гибкие» при $\Delta G^\ddagger < 8$ ккал/моль и «жесткие» при $\Delta G^\ddagger > 20$ ккал/моль).

Объектами исследования в работе были выбраны P, N-содержащие макроциклы различной степени жесткости и гибкие макроциклические производные пиримидиновых оснований. Фосфорсодержащие макроциклические соединения интересны с точки зрения создания каталитических систем, в которых они могут выступать в качестве лигандов комплексов переходных металлов. Также они могут использоваться для конструирования супрамолекулярных систем – рецепторов и сенсоров со специфическими свойствами. Введение хиральных центров в такие системы открывает возможности их применения в процессах, где важно селективное молекулярное распознавание, в частности, в асимметрическом катализе. Макроциклические производные пиримидиновых оснований интересны с точки зрения их комплексообразующей способности по отношению к биологически важным веществам, например, таким как аминокислоты и аденозинфосфаты. В дополнение, гибкие спейсеры дают таким структурам высокую степень лабильности, что позволяет им подстраиваться под биомишени. Структура таких систем может определяться в значительной степени слабыми нековалентными взаимодействиями.

Анализ литературных данных показал актуальность и практическую значимость описанных систем, а также наличие значительных трудностей в исследовании структуры соединений различной степени жесткости в растворах. Например, проблема неразличимости симметричных фрагментов, равновесие между множеством конформаций с относительно небольшими временами жизни, проблема учета влияния ряда слабых нековалентных взаимодействий и эффектов среды и т.д. Этим обусловлено фактическое отсутствие экспериментальных работ, описывающих установление пространственной структуры и динамики таких соединений в растворах, чему, однако, посвящено значительное число теоретических работ, что показывает актуальность данной работы.

Жесткие P, N-содержащие макроциклы

Примером «жесткой» структуры, содержащей в качестве мягких донорных центров трехкоординированные атомы фосфора, является криптант **1** (Рис. 2). Данные криптанты обладают «жесткой» структурой благодаря наличию «якорного» спейсера (ксилиленовый фрагмент), связывающего разные концы макроцикла, в дополнение к метиленовым спейсерам, образующим остов макроцикла. Наличие в молекуле четырех хиральных атомов фосфора делает возможным реализацию целого ряда стереоизомеров.

По данным ряда 2D корреляционных ЯМР экспериментов установлена структура фрагмента

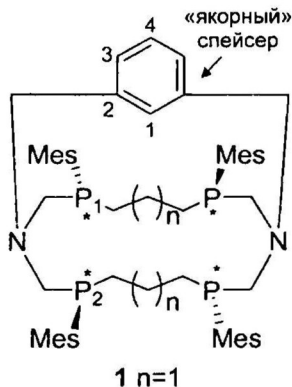


Рис. 2. Структура P, N-содержащего криптанда **1**

макроцикла (Рис. 3а). С учетом интегральных интенсивностей линий показано, что в данном соединении присутствует второй такой же фрагмент, который может быть получен либо поворотом найденного фрагмента на 180° вокруг оси, проходящей через H1 и H4 ксилиленовые протоны (операция симметрии C_2), либо зеркальным отражением относительно плоскости, разделяющей макроцикл на две части. Наличие только одного типа спейсеров, соединяющих неэквивалентные атомы фосфора, позволяет исключить из рассмотрения последний вариант. Причем структура молекулы криптанда **1** такова, что ароматическое кольцо ксилиленового фрагмента ориентировано симметрично относительно циклического остова криптанда. Конфигурация все четырех хиральных атомов фосфора *RRRR* или *SSSS* (Рис. 3). Таким образом, схематично 3D структуру криптанда можно представить в следующем виде (Рис. 3б).

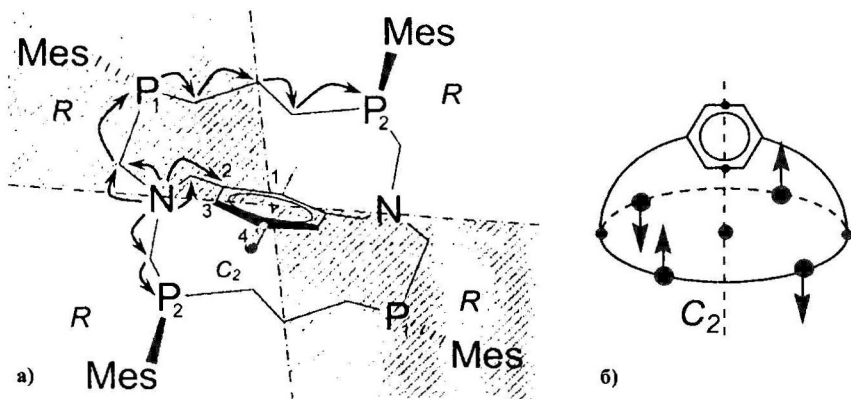
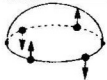
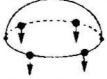



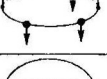

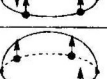
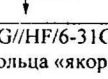


Рис. 3. Схематическое представление: а) структуры макроцикла **1** с осью симметрии C_2 и ключевые ^1H - ^{15}N / ^1H - ^{31}P / ^1H - ^{13}C HMQC корреляции; б) 3D структуры

Структуры возможных конформеров криптанда **1** были получены оптимизацией геометрии в рамках метода ММ (ММ2). Последующая оптимизация геометрии в рамках *ab initio* метода (HF/6-31G) свидетельствует, что структура с симметричной ориентацией ксилиленового фрагмента должна доминировать над структурой с несимметричной ориентацией. Хорошее согласие экспериментальных и рассчитанных ^1H XC ($R^2 = 0.980$, DFT GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G) для этой конформации подтверждает правильность вывода. ^1H ДЯМП эксперименты свидетельствует о существенной конформационной предпочтительности и жесткости исследуемой структуры.

В принципе, для данной структуры возможны девять различных диастереомеров. Квантово-химические расчеты энергий для более простой модели, в которой Mes заменены на Me) отдадут предпочтение диастереомеру, который был установлен в эксперименте (Таблица 1). Таким образом, возможно, в данном случае имеет место термодинамический контроль стереоселективности синтеза.

Таблица 1. Значения относительных энергий* различных диастереомеров 2.

	Ориентация Me при Р	симм.**	несимм.**
<i>RRRR</i>		0.0	4.3
<i>RSRS</i>		8.3	17.8
<i>SRSR</i>		17.3	13.8
<i>RRSS</i>		12.9	нс***
<i>RSSR</i>		нс	7.9
<i>SSRS (RSSS)</i>		16.3	нс
<i>RRRS (RSRR)</i>		4.2	нс
<i>RRSR (SRRR)</i>		8.2	нс
<i>SSSR (SRSS)</i>		20.8	нс

* - ккал/моль (HF/6-31G//HF/6-31G); ** изомеры с симметричной/несимметричной ориентацией ароматического кольца «якорного» спейсера; *** нс – нестабильная конформация.

В данной молекуле, как и во всех исследованных в работе Р-содержащих системах, наблюдается сильная неэквивалентность геминальных протонов (1.0-1.8 м.д.). Теоретически рассчитанные ХС (GIAO RB3LYP/6-31G(D)) хорошо воспроизводят экспериментально наблюдаемые. Установлено, что такая неэквивалентность, в основном, обусловлена анизотропным дезэкранирующим эффектом НЭП атомов фосфора. Согласно расчетам, анизотропный эффект НЭП атома фосфора с *sp*3 гибридизацией по абсолютной величине занимает промежуточное положение между тройной углерод-углеродной связью и ароматической системой фенила. Данное явление может быть использовано как дополнительный инструмент в структурных исследованиях.

Жесткость структуры криптанов позволяет получать очень стабильные комплексы, но для узкого ряда «гостей». Однако в некоторых случаях более важным является не устой-

чивость комплекса, а способность лиганда подстраиваться под разные мишени. Для получения более гибких структур можно уменьшить количество спейсеров. В частности, элиминирование «якорного» фрагмента может кардинально изменить как структуру, так и внутримолекулярную динамику таких макроциклов.

Примером такой эволюции по гибкости является P, N – содержащий 16-членный макроцикл **2** (Рис. 4а), который может быть получен из **1**, если убрать ксилениновый фрагмент.

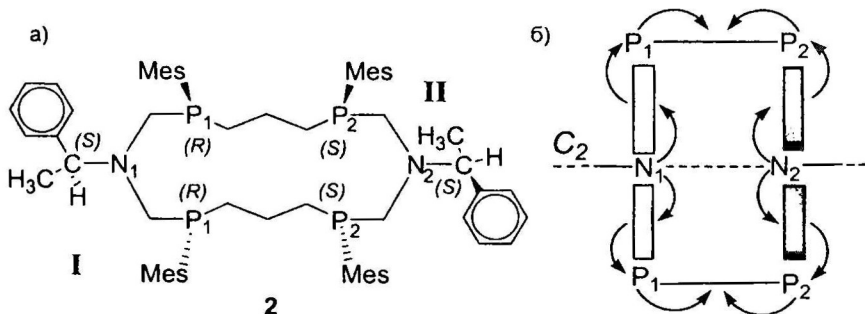


Рис. 4. а) Структура P, N –содержащего 16-членного макроцикла **2**. б) Схематическое представление структуры макроцикла, состоящей из двух разных частей (N1 и N2), и ключевые ^1H - ^{15}N / ^1H - ^{31}P / ^1H - ^{13}C NMR корреляции

В ^1H , ^{13}C и ^{31}P спектрах ЯМР этого макроцикла наблюдается два набора сигналов равной интенсивности. Структуры соответствующих им двух фрагментов макроцикла $\text{P}^*(R)\text{CH}_2\text{NC}^*(S)\text{CH}_2\text{P}^*(R)$ (I) и $\text{P}^*(S)\text{CH}_2\text{NC}^*(S)\text{CH}_2\text{P}^*(S)$ (II) были установлены на основании комплекса двумерных корреляционных экспериментов (Рис. 4б). Такая попарная эквивалентность двух половин по разные стороны от атомов азота в каждом фрагменте является следствием быстрого в шкале ХС ЯМР обмена между конформациями с одновременной инверсией пирамидальной конфигурации атомов азота. Таким образом, элиминирование «якорного» спейсера приводит к резкому изменению динамики и конформационной структуры: реализуется уже другая конфигурация атомов фосфора ($RSSR/SSRR$) и наблюдается быстрая в шкале ЯМР инверсия пирамидальной конфигурации атомов азота. Согласно расчетам ($RHF/6-31G//RHF/6-31G$) наиболее предпочтительным по энергии является диастереомер, установленный экспериментально.

P, N-содержащие парациклофаны средней жесткости

Жесткость макроциклов определяется как количеством спейсеров, так и природой последних. В частности, с помощью ароматических спейсеров получают макроциклы средней жесткости, примером которых являются каркасные P, N – содержащие парациклофаны **3** и **4** (Рис. 5). Особенностью этих соединений является способность образовывать внутримо-

лекулярную полость. Это важно с точки зрения комплексообразования и разработки нанореакторов.

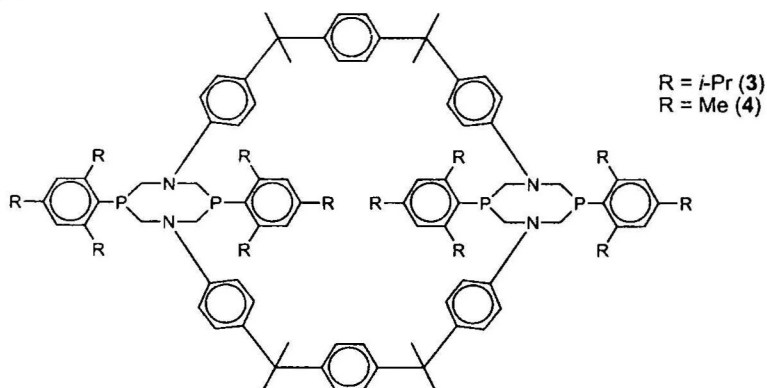


Рис. 5. Химические структуры каркасных парациклофанов с четырьмя атомами трехкоординированного фосфора в боковых циклах (3, 4)

С помощью корреляционных экспериментов ЯМР (Рис. 6) было установлено строение элементарных фрагментов макроциклов 3 (Рис. 7а) и 4. Далее, принимая во внимание валентности атомов азота и фосфора, был сделан вывод о наличии второго симметричного фрагмента (Рис. 7б).

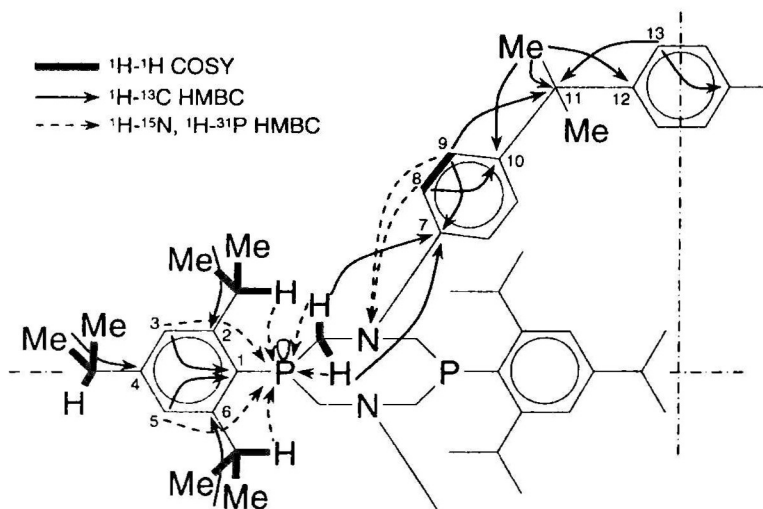


Рис. 6. Ключевые скалярные корреляции для парациклофана 3

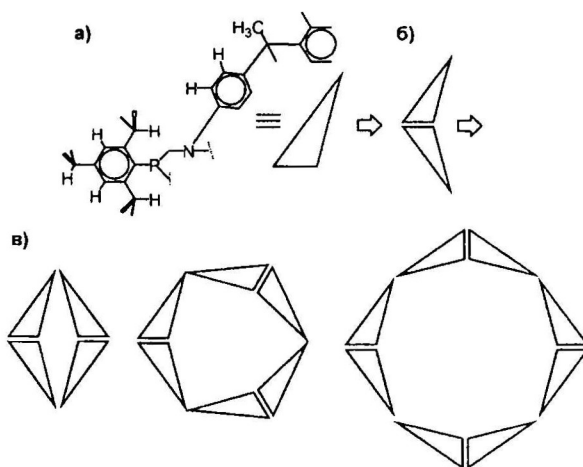


Рис. 7. Строение фрагмента и гипотетические структуры макроцикла

В принципе, из-за высокой симметрии таких соединений, их спектры ЯМР (^1H , ^{13}C и ^{31}P) могут соответствовать различным структурам, полученным репликацией элементарных фрагментов (примеры на Рис. 7в). Таким образом, для установления полной структуры таких макроциклов необходима дополнительная информация о молекулярном весе (или объеме).

Для решения этой проблемы был предложен подход, основанный на измерении коэффициентов самодиффузии, которые зависят от гидродинамического радиуса молекулы. Например, в рамках модели Эйнштейна-Стокса (1), КСД выражается как:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_H} \quad (1)$$

где k_B – газовая константа Больцмана, T (К) – абсолютная температура, η (Па·с) – динамическая вязкость раствора, R_H (м) – гидродинамический радиус молекулы.

В реальности, однако, необходимо учитывать, что данное выражение справедливо только для частиц сферической формы. Кроме того, трудно учесть микровязкость. Поэтому для исключения этих параметров из анализа было получено эмпирическое соотношение между КСД и размером, используя модельное соединение – диамин **5** (Рис. 8) – с заведомо известным объемом (Таблица 2).

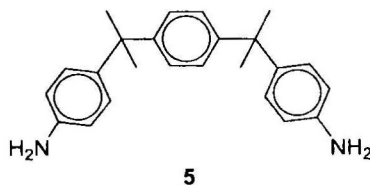


Рис. 8. Модельный диамин **5**

Далее, сравнение экспериментальных значений объема с теоретически рассчитанными (SEV) для гипотетических вариантов соединений **3** и **4** с различным числом элементарных

фрагментов (Таблица 2) позволило однозначный выбор структуры, состоящий из четырех элементарных фрагментов. Таким образом, в рамках только одного метода ЯМР удалось установить структуры соединений **3** и **4**. Оказалось также, что структура макроцикла **3** находится в согласии с данными РСА, что подтверждает работоспособность предложенного подхода.

Таблица 2. КСД ($C = 1$ ммоль/л) и SEV для **3**, **4** и **5**.

	$D, 10^{-10}, \text{м}^2/\text{с}$	SEV*, \AA^3			$V_{\text{эксп}}, \text{\AA}^3$
5	10.25 ± 0.05	330			
		Количество элементарных фрагментов			
		2	4	6	
3 (<i>i</i> -Pr)	5.87 ± 0.03	930	1900	2940	1757 ± 53
4 (Me)	6.50 ± 0.07	690	1350	2160	1294 ± 61

* для моделей с ММ оптимизированными геометриями.

Согласно расчетам (ММ), в принципе, для данных соединений возможна реализация трех конформаций макроцикла (Рис. 9), причем для **3** «скрученная»² В форма должна быть доминирующей, и наличие специфичных ЯЭО свидетельствуют в пользу этой гипотезы. При этом стерические взаимодействия объемных *i*-Pr групп заместителей в боковых циклах **3** с метиленовыми группами макроцикла затрудняют дальнейшее скручивание, дестабилизируя, таким образом, конформер С. Согласно расчету, замена *i*-Pr групп на Me ослабляет невыгодные стерические контакты и энергетически более выгодной становится самая скрученная конформация С. Однако разность энергий (ММ2) невелика, и очевидно, в растворе должно быть равновесие между формами В и С.

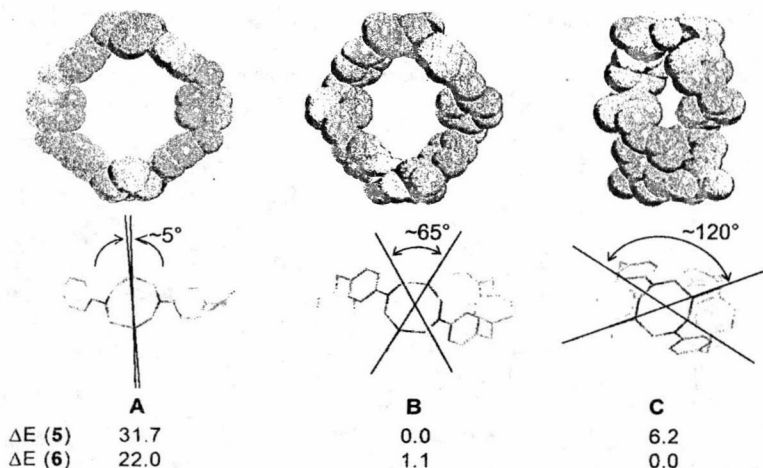


Рис. 9. Схематическое представление основных конформеров соединений **3** и **4** с соответствующими торсионными углами между боковыми циклами и ММ2 энергиями (ккал/моль)

² В качестве степени скрученности может быть выбран торсионный угол между двумя боковыми циклами (Рис. 9).

Экспериментальные данные (ЯЭО, анализ ХС) для соединения **4** свидетельствуют в пользу наличия в растворе более скрученной конформации (**С**), однако утверждать полное ее доминирование над **В** нельзя.

Согласно расчету, в конформации **В** должна быть достаточно большая внутримолекулярная полость. Действительно, при переходе от хлороформа к ароматическим растворителям (C_6D_6 , толуол- d_8) в ЯМР экспериментах наблюдается значительный сильнополюсный сдвиг линии протонов центральных фениленовых групп макроцикла (на -0.48 м.д. для **3** в C_6D_6), что является следствием экранирования ароматической молекулой бензола, находящейся внутри полости макромолекулы. Более того, теоретические оценки этого эффекта (DFT GIAO) для конформации **В** с молекулой бензола в полости ($\Delta\delta = -0.70$ м.д.) находятся в согласии с экспериментом. При переходе к ароматическим растворителям для соединения **4** наблюдается аналогичный эффект инкапсулирования, что может быть обусловлено вкладом в растворе формы **В**, поскольку в **С** размер внутримолекулярной полости значительно меньше. Кроме того, выигрыш в энергии при комплексообразовании с «гостем» может существенно стабилизировать **В** форму, и соответственно равновесие в растворе может сместиться в ее сторону.

Обнаружено, что скорость вращения (вокруг $P-C_{sp^2}$ связи) боковых ароматических заместителей при атомах фосфора существенно зависит от объема заместителей. В то время как для $R_1 = i\text{-Pr}$ (в **3**) оно медленное в шкале ЯМР при $T=303K$, для $R_1 = Me$ (в **4**) - быстрое. Согласно анализу полной формы линии, величины барьера (ΔH^\ddagger) составляют 15.4 и 11.8 ккал/моль для **3** и **4**, соответственно, и эти величины находятся в хорошем согласии с теоретически рассчитанными профилями энергии вращения вокруг $P-C_{sp^2}$ связи (Рис. 10).

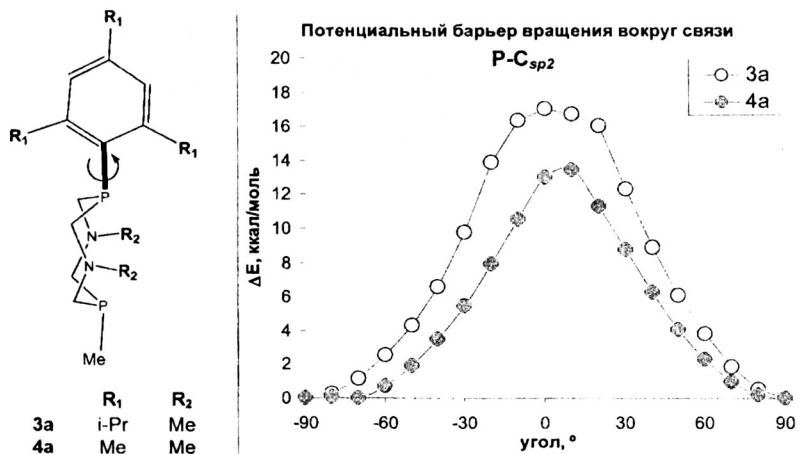


Рис. 10. Модельные структуры и профили потенциальных энергий для вращения вокруг связи $P-C_{sp^2}$ для макроциклов **3** и **4** (профили в зависимости от угла между плоскостью арильного заместителя и плоскостью бокового цикла).

Следует отметить, что для *орто*-заместителей наблюдается большая неэквивалентность XC^1H и ^{13}C , которая обусловлена стереоспецифичным влиянием НЭП фосфора. Расчет находится в количественном согласии с экспериментом. Это также подтверждается экспериментальными и расчетными данными для модельного соединения **6** (2,4,6-триизопропилфенилфосфин).

Гибкие макроциклические производные пиримидиновых оснований

В еще более гибких системах существенный вклад в пространственную предорганизацию молекулы начинают вносить внутри- и межмолекулярные нековалентные взаимодействия, которые, с одной стороны, могут быть использованы для тонкой подстройки структуры, но с другой – чрезвычайно осложняют общую картину. Примером таких соединений являются макроциклы и ациклы, состоящие из двух тиоцитозиновых и одного урацильного оснований, соединенных полиметиленовыми спейсерами различной длины, а также модельные соединения, являющиеся их структурными элементами (Рис. 11).

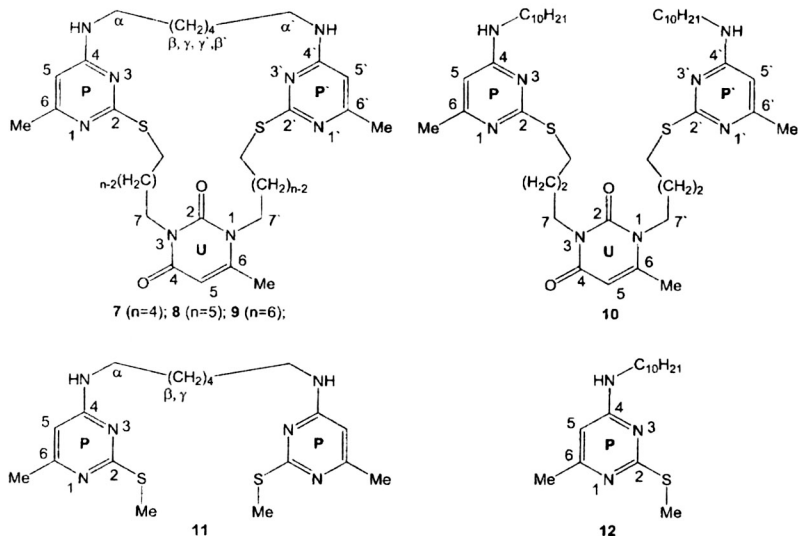


Рис. 11. Структура макроциклических и ациклических производных пиримидиновых оснований

Для рационального дизайна таких систем необходима детальная информация об их химической, таутомерной, пространственной структурах в растворах, о комплексообразующей способности, а также о факторах, их контролирующих. Ранее методом ИК-спектроскопии было показано, что для таких макроциклов в растворе возможно образование ВВС и что это связь, вероятно, типа $\text{NH}\cdots\text{N}$. На основании данных ИК и расчетов был сделан вывод о предпочтительности конформеров, получаемых вращением вокруг C4-NH связи.

Однако информации о 3D структуре самого макроцикла ни в растворе, ни в твердой фазе до сих пор нет. Таким образом, с учетом перспективности таких соединений, очевидна важность детального и надежного установления пространственной структуры и динамики данных пиримидинофанов в жидкости.

При комнатной температуре ^1H ЯМР спектры макроциклов 7-9 отличаются незначительно. Для всех макроциклов наблюдается небольшая неэквивалентность H5(P) тиопиримидиновых протонов и сильное уширение CH_2 протонов ближайших (вицинальных) к NH (например, для 7 на Рис. 12а). Попытки обнаружить признаки «свернутой» структуры по данным ЯЭО при $T = 303\text{ K}$ (CDCl_3) оказались безрезультатными: ни в 1D DPGSE, ни в 2D NOESY/ROESY спектрах этих макроциклов нет заметных «нетривиальных» ЯЭО, которые можно было бы связать с наличием такой геометрии.

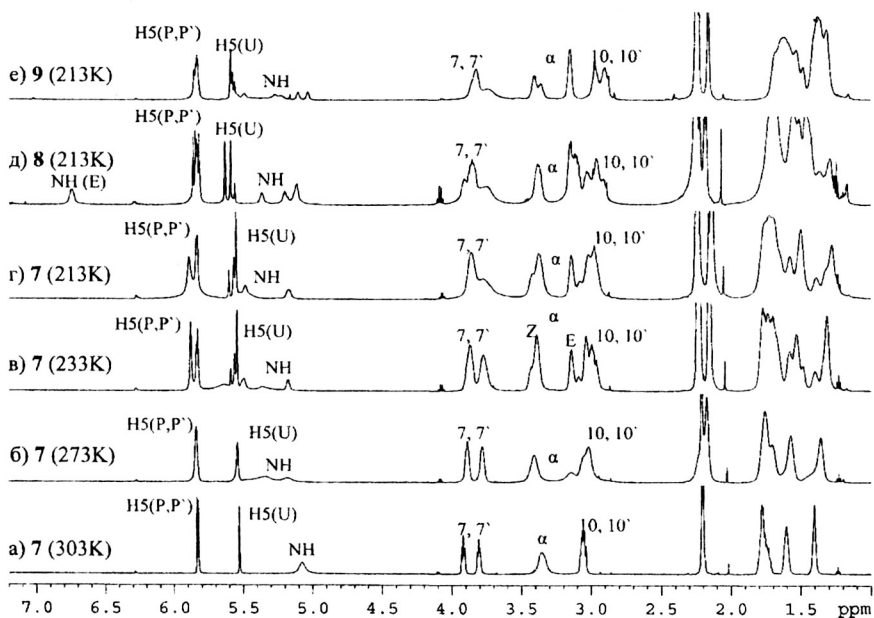


Рис. 12. ^1H ЯМР спектры: а-г) 7 в CDCl_3 при разных температурах; д) 8 в CDCl_3 при $T = 213\text{ K}$; е) 9 в CDCl_3 при $T = 213\text{ K}$ ($C = 30\text{ ммоль/л}$)

Понижение температуры драматически влияет на ^1H спектры ЯМР. При $T = 273\text{ K}$ большинство сигналов коалесцирует; далее, при понижении температуры наблюдается спектр в условиях медленного обмена (в шкале ЯМР, Рис. 12в); а при еще более низкой температуре ($T = 223\text{--}213\text{ K}$) появляются признаки второго динамического процесса, которые в основном проявляются в уширении сигналов NH и H5 протонов (Рис. 12г). В то время как первый процесс (уширение) одинаковым образом проявляется во всех трех макроциклах,

признаки второго процесса минимальны для **8** (Рис. 12д) и максимальны для **7**, будучи для **9** промежуточными (Рис. 12е).

Для выяснения природы процессов, которые таким образом влияют на ^1H спектры ЯМР макроциклов, было исследовано более простое соединение **12**, которое моделирует тиопиримидиновый фрагмент. Ряд экспериментов ЯМР с соединением **12** (^1H (Рис. 13), ^{13}C , ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N 2D HSQC/HMBC, NOESY) при разных температурах позволил установить, что первый процесс – это вращение вокруг C4-NH связи, которое ведет к равновесию двух конформеров, Z и E (Рис. 14), причем последний доминирует в CDCl_3 ($\Delta G_{213\text{K}} = 0.26$ ккал/моль). Согласно величине барьера активации, полученного из анализа полной формы линии для **12** ($\Delta H^\ddagger = 15.8$ ккал/моль), с рассчитанной (HF/6-31G) величиной барьера вращения вокруг C4-NH связи ($\Delta E^\ddagger = 14.4$ ккал/моль) служит дополнительным свидетельством правильности вывода о природе процесса.

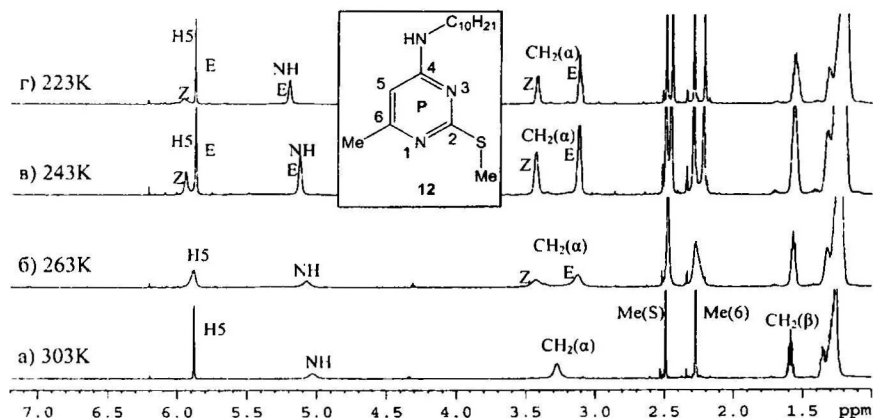


Рис. 13. ^1H ЯМР спектры **12** в CDCl_3 при разных температурах ($C = 30$ ммоль/л)

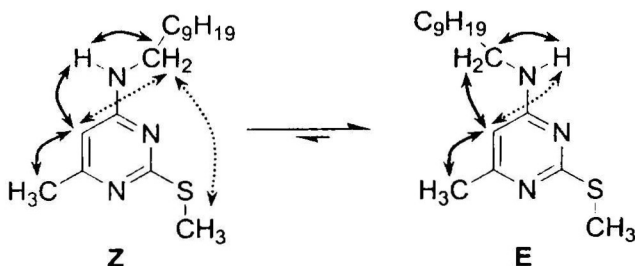


Рис. 14. Основные конформации вокруг C4-NH связи в **12**, ЯЭО при $T = 213$ K в CDCl_3 (пунктиром слабые ЯЭО)

Важно, что для соединения **12** при низких температурах ($T = 223\text{--}213\text{ K}$) также наблюдаются аналогичные признаки второго динамического процесса (Рис. 13). Гипотетически в качестве второго процесса может быть предложено несколько вариантов. Во-первых, это замедление вращения (в шкале ЯМР) вокруг C-S и C-C связей. Однако данную гипотезу можно исключить, так как рассчитанные барьеры вращения вокруг этих связей в **12** ниже 7 ккал/моль, т.е. они должны быть быстрыми во временной шкале ЯМР при данных температурах. Во-вторых, обмен между таутомерными формами в рамках прототропии мог бы привести к такой же картине. Однако заметных вкладов других таутомеров обнаружено не было.

Причиной подобных эффектов может быть также протонирование следовыми количествами кислоты, которые могли остаться в веществе в ходе проведения реакции. Тогда в системе будет наблюдаться равновесие между доминирующей нейтральной и небольшим количеством протонированной формы. ^1H ЯМР эксперименты для соединения **12** с добавлением кислоты (ТФУК) (Рис. 15б-д) и основания (ТЭА) (Рис. 15е) позволили показать, что именно наличие протонированной формы ведет к такой эволюции формы линии при низких температурах.

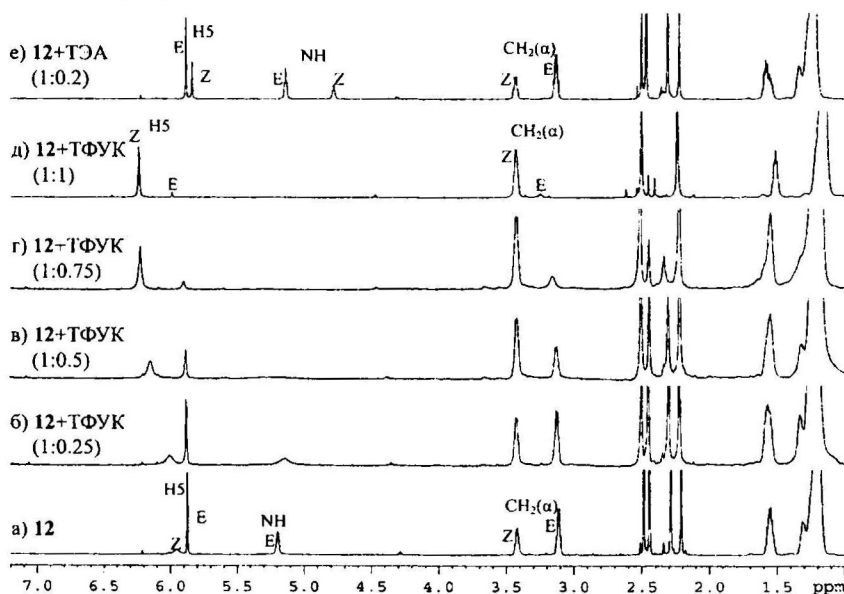


Рис. 15. Зависимость ^1H ЯМР спектров **12** в CDCl_3 ($T = 233\text{ K}$, $C = 30\text{ ммоль/л}$) от добавления ТФУК(б-д)/ТЭА(е). В спектре **12**+ТФУК(1:1) (д) протон NH(Z) резонирует при 9 м.д. и ^1NH - при 14 м.д. (фрагмент не приведен)

С точки зрения рационального дизайна таких систем, а также изучения природы взаимодействий контролирующих как конформационную, так и надмолекулярную структуры, важно знать место протонирования и таутомерную форму. Поэтому было проведено изучение протонирования и метилирования³ модельного соединения **12** и ряда его аналогов (Рис. 16).

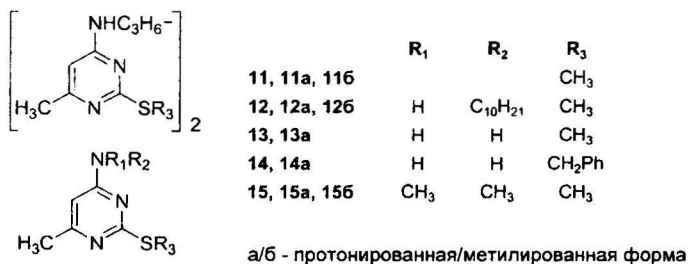


Рис. 16. Структуры исследованных тиопиримидинов

Структура протонированной формы (**12a**) была установлена непосредственно на основании 2D ¹H-¹⁵N HSQC (на прямые KCCB) и HMBC (на дальние KCCB) экспериментов. Сначала по наличию ¹H-¹⁵N HMBC корреляций от N-CH₂-CH₂- и H5, Me(C6), NH протонов были идентифицированы сигналы всех трех атомов азота в молекуле (Рис. 17). Далее из данных ¹H-¹⁵N HSQC спектра было однозначно установлено наличие ковалентной связи между протоном с ХС 14 м.д. и атомом азота N1 (Рис. 17).

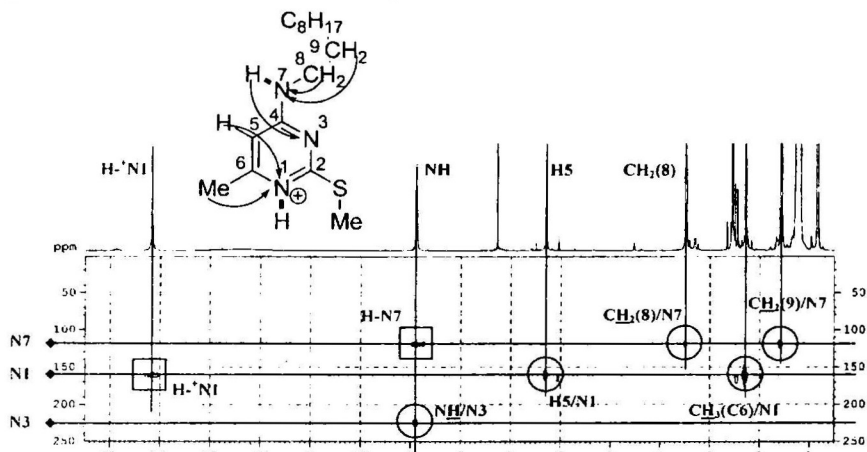


Рис. 17. Суперпозиция 2D ¹H-¹⁵N HSQC (квадраты) и HMBC (окружности) спектров ЯМР и ключевые ¹H-¹⁵N корреляции для **12a** в Z конформации (T = 233 K, C = 30 ммоль/л)

³ Исследование метилирования проводилось с целью получения заряженных структур, но без образования вакансии для ВС (N⁺CH₃ вместо N⁺H).

Таким образом, однозначно показано, что данное соединение протонируется по атому N1. Кроме того, были измерены ^{15}N ЯМР ХС. Аналогичным образом были проанализированы соединения **11**, **13-15** и их протонированные производные. Однозначно установлено, что во всех случаях протонирование происходит по атому N1. Анализ экспериментальных и теоретических ХС согласуется с данным выводом. Теоретически рассчитанные сродства к протону для различных таутомерных форм и позиций протонирования также свидетельствуют в пользу установленных структур.

Кроме того, было обнаружено, что протонирование сильно влияет на конформационные и супрамолекулярные свойства этой молекулы. Оказалось, что протонирование приводит к замедлению вращения вокруг C4-NH связи ($\Delta E^\ddagger = 25.8$ ккал/моль), смещению конформационного равновесия в сторону Z формы (Z/E - 93/7) и к самоассоциации (увеличение объема частицы в 16 раз) за счет МВС с участием $^{\text{NH}}$ протона⁴. При этом согласно 2D DOSY данным и GIAO расчетам ХС, противоион участвует как нековалентный спейсер между протонированными мономерами. Важный результат, полученный на этой модели – это спектральные «отпечатки пальцев» для Z и E конформаций в нейтральной и протонированной формах **12**, которые были использованы далее для анализа более сложных макроциклов **7-9**.

Имея спектральные признаки для Z и E форм, можно сделать определенные выводы и о конформационной структуре макроциклов, по крайней мере, некоторых фрагментов. Во-первых, первый коллапс сигналов ^1H при $\sim 253\text{K}$ соответствует замедлению вращения вокруг C4-NH связей в двух тиопиримидиновых фрагментах. Это, в принципе, может приводить к равновесию между четырьмя конформерами (EE, EZ, ZE и ZZ, Рис. 18).

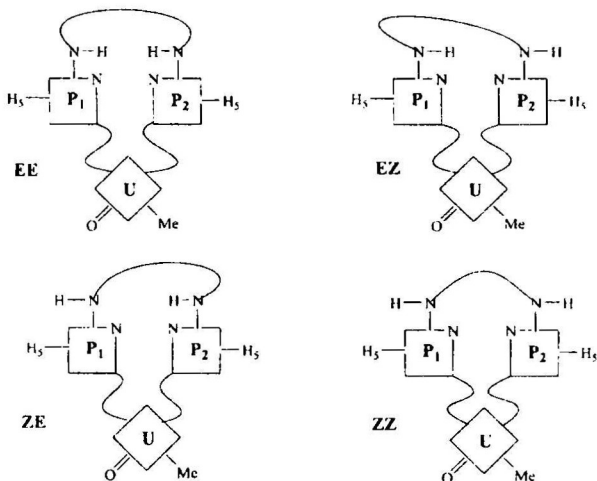


Рис. 18. Схематичное представление конформаций макроциклов, образованных за счет вращения вокруг C4-NH связей

⁴ Установлено с помощью исследования метилирования, при котором самоассоциация проявлялась в значительно меньшей степени (увеличение объема в 3 раза).

Как и в случае модели **12**, для макроциклов, особенно для **7**, в CDCl_3 проявляется заметный вклад протонированной формы. Депротонирование (ТЭА) элиминирует этот процесс, и в результате при низких температурах в спектрах наблюдаются узкие хорошо разрешенные сигналы NH и H5 протонов. И наоборот, протонирование (ТФУК) ведет к сильному уширению и слабопольным сдвигам линий этих протонов.

В целом, для всех макроциклов каких-то сильных структурно-специфичных эффектов на ХС в CDCl_3 не наблюдается. Это говорит о том, что нет сильных эффектов экранирования/дезэкранирования, которые можно было бы связать с определенными взаимными ориентациями нуклеиновых оснований. Только для **8** один из NH протонов резонирует в достаточно слабых полях (~ 6.7 м.д.), что можно интерпретировать в рамках образования водородной связи, в то время как сигналы других NH групп лежат в районе 5.05-5.35 м.д. (Рис. 19а). В этой же области проявляются сигналы NH протонов в **7** и **9** (Рис. 12а, е), что в принципе близко к значению ХС NH протона **12** (CDCl_3 , $T = 213$ К), в котором ВС нет (Рис. 13). Таким образом, согласно ^1H ЯМР данным ($T = 213$ К) только для соединения **8** и только один NH протон, возможно, участвует в образовании ВВС.

В то же время, для этих макроциклов попытка обнаружить ЯЭО (CDCl_3 , $T = 213$ К) оказалась также мало результативной. Единственный «нетривиальный» ЯЭО наблюдается между водородно-связанной NH(E)^5 группой и H7 протонами при урациле (Рис. 19б).

б) **8** 1D NOESY (213K)

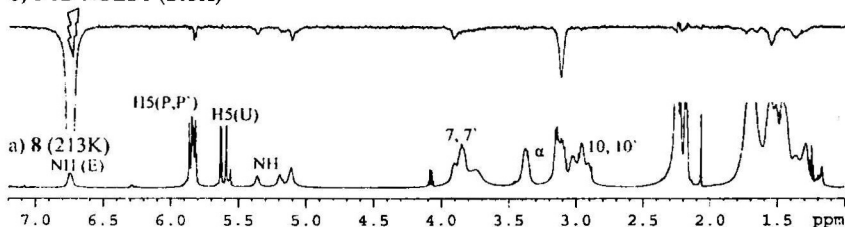


Рис. 19. 1D NOESY макроцикла **8** в CDCl_3 при $T = 213$ К ($C = 30$ ммоль/л)

Следует отметить, что при низкой температуре в ^1H ЯМР спектре **8** в CDCl_3 для H5(U) протона наблюдается несколько линий, причем протон в доминирующей структуре резонирует в более слабых полях, чем остальные, и соответствует конформации, в которой NH(E) протон участвует в водородной связи. Таким образом, с учетом отсутствия таких ВВС и H5(U) сигналов для **7** и **9** и наличия ЯЭО между NH(E) и H7 протонами, можно предположить, что это влияние ВВС NH протона с C=O группой урацила ведет к такому смещению сигнала протона H5(U).

⁵ В E-конформации вокруг C4-NH связи

Для проверки данной гипотезы мы провели поиск возможных конформеров для макроцикла **8** методом МД ($T = 303\text{ K}$). Выявленные стабильные конформеры были минимизированы по энергии методом ММ (ММ2), и далее, геометрии, обладающие относительными энергиями не выше 7 ккал/моль, были оптимизированы в рамках HF/6-31G метода. Расчет для наиболее стабильной конформации (Рис. 20) показал следующее: во-первых, NH протон находится в E ориентации относительно эндоциклического N3 тиопиримидина (Рис. 20), что согласуется с экспериментом; во-вторых, в этой структуре возможно образование BBC между NH и O=C урацила ($N\cdots O$ и $H\cdots O$ расстояния 3.1 и 2.11 Å соответственно), что также коррелирует с экспериментально наблюдаемым слабopольным сдвигом линии этого NH протона. Более того, согласно расчету ^1H XC (GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G), для этой конформации ожидается некоторый слабopольный сдвиг H5(U) протона, что и наблюдается в эксперименте.

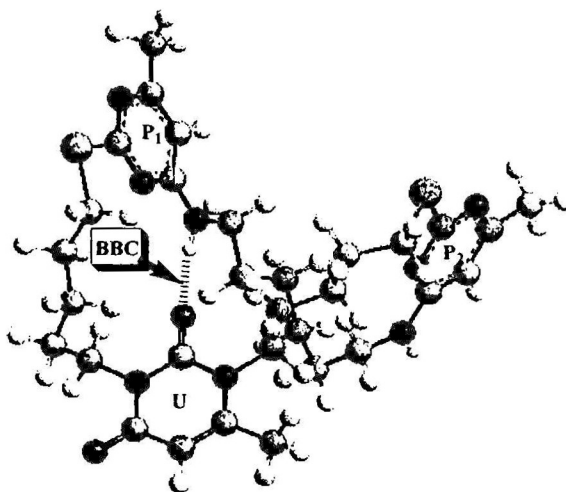


Рис. 20. HF/6-31G оптимизированная геометрия **8** с указанием BBC

Энергию этой BBC можно оценить из сравнения XC этого NH протона в **8** с соответствующими значениями для **12** в CDCl_3 и в ацетоне, как модельной протоно-ацетонной системе. Согласно концентрационным экспериментам в CDCl_3 для **12** образование BC не наблюдается. В то же время, согласно низкотемпературным измерениям, его NH протон водородно-связан с ацетоном. Таким образом, имеются реперы по XC для NH протона при отсутствии и наличии BC. Остается только оценить энергию BC NH протона **12** в комплексе с ацетоном. Для ряда комплексов нуклеиновых оснований в литературе показано, что корректную оценку величины энергии BC можно получить, используя квантово-химические расчеты на уровне B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p). Наши расчеты для водородно-связанного ком-

плекса $12' + \text{ацетон}$ ($\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$, $12'$ – упрощенный аналог **12** с более коротким алифатическим радикалом) дали величину энергии ВС 6.7 ккал/моль. Таким образом, с учетом того, что ХС NH протонов для **12** и **8** в ацетоне близки (6.9 м.д. и 7.05 м.д.) и что ХС водородно-связанного NH протона в **8** в CDCl_3 6.7 м.д., энергию этой ВВС можно оценить как 6-7 ккал/моль.

В то же время, как для молекулярной, так и для супрамолекулярной структуры этих макроциклов очень важна кислотность среды. При протонировании, во-первых, стабилизируется Z конформация, которая «не подходит» для ВВС. Во-вторых, возникает дополнительный сильный протоно-донорный центр ($^+\text{N1H}$). В-третьих, появляется гораздо более сильная протоно-акцепторная группа в виде противоиона кислоты, которая начинает конкурировать с $\text{C}=\text{O}$ группой урацила. Все это в целом ведет к разрушению ВВС и образованию МВС, в которых противоион выполняет роль «моста», что ведет к сильной ассоциации в кислой среде как для модельного соединения **12** (согласно измерениям коэффициентов самодиффузии (КСД) происходит увеличение объема в 16 раз), так и в гораздо большей степени для самих макроциклов (увеличение объема в $2 \cdot 10^6$ раз). В полярной среде, согласно данным диффузионных измерений, эти межмолекулярные комплексы разрушаются.

Таким образом, установлено, что конформационная структура исследованных макроциклов определяется рядом факторов: химической структурой, наличием ВС, кислотностью среды и природой растворителя. В неполярном растворителе ВС может внести заметный вклад в стабилизацию определенной конформации, но для ее образования, видимо, изначально необходимо наличие подходящей пространственной предорганизации. При увеличении длины (гибкости) спейсеров отрицательные энтропийные вклады в энергию начинают доминировать, что приводит к исчезновению конформационной предпочтительности. В то же время протонирование (даже небольшое) эффективно разрушает ВВС, дестабилизирует «свернутую» конформацию, и приводит к сильной агрегации при участии противоиона.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. Методами спектроскопии ЯМР в растворе установлены конформационные структуры Р, N – содержащих макроциклов (1,9-диаза-3,7,11,15-терафосфа-1,9-мета-ксилилен-бициклогенэикозан и 1,9-диаза-3,7,11,15-терафосфациклогексадекан). Показано, что для криптанда, стабилизированного «якорным» спейсером, в растворе реализуется конформационно жесткая симметричная форма с *RRRR/SSSS* конфигурацией атомов трехкоординированного фосфора. В отсутствие этого «якорного» спейсера реализуется конформационно лабильная симметричная форма с *RSSR/SRRS* конфигурацией атомов фосфора. Согласно данным квантово-химических расчетов, эти структуры соответствуют наиболее стабильным изомерам, что, по-видимому, обусловлено термодинамическим контролем стереоселективности реакции.

2. Установлена структура новых симметричных каркасных макроциклов (1,7(1,5)-ди(1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктана)-2,4,6,8,10,12(1,4)-гексабензенациклододекафанов), обладающих глубокой гидрофобной полостью. Предложен ЯМР подход, позволяющий оценить количество симметричных неразличимых в ЯМР спектроскопии фрагментов в макроциклических структурах. Установлено, что в растворе реализуется «скрученная» конформация. Показано, что стереоспецифичные эффекты НЭП атомов являются дополнительным инструментом в структурных исследованиях Р-содержащих систем.
3. Установлено, что конформационная структура гибких макроциклических производных пиримидиновых оснований с $n=4, 5, 6$ углеродными метиленовыми спейсерами, соединяющими урациловый фрагмент с двумя тиопиримидиновыми, ($n=4$ [5](1.3)[7](2.4)[5](4,2)пиримидинофан) определяется рядом факторов: длина спейсеров, наличие слабых нековалентных взаимодействий, кислотность среды, полярность растворителя. В неполярном растворителе: а) ВВС вносит вклад в стабилизацию «свернутой» конформации, но при условии подходящей пространственной предорганизации; б) протонирование приводит к разрушению ВВС, к дестабилизации «свернутой» конформации и к сильной самоассоциации с участием протонированной кислоты за счет МВС.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи:

1. Козлов, А.В. Структура протонированного и метилированного производного тиопитозина по данным ЯМР спектроскопии [Текст] / А.В. Козлов, В.Э. Семенов, А.С. Михайлов, А.В. Аганов, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Сборник статей XIV Всероссийской конференции «Структура и Динамика Молекулярных Систем». –Яльчик. -2007. -С.440-443.
2. Naumov, R.N. Synthesis of novel chiral macrocyclic tetraphosphine – 1,9-di-*R,R*(and *S,S*)- α -methylbenzyl-3,7,11,15-tetramesityl-1,9-diaza-3,7,11,15-(*RSSR*)-tetraphosphacyclohexadecane [Text] / R.N. Naumov, A.A. Karasik, K.B. Kanunnikov, A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, K.V. Domasevitch, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin. // Mend. Commun. -2008. -N2. -P.80-81.
3. Kozlov, A.V. Preferential Protonation and Methylation Site of the Thiopyrimidine Derivatives in Solution. NMR Data [Text] / A.V. Kozlov, V.E. Semenov, A.S. Mikhailov, A.V. Aganov, M.B. Smith, V.S. Reznik, Sh.K. Latypov // J. Phys. Chem. B. –2008. -N10. -P.3259-3267.
4. Naumov, R.N. Stereoselective Synthesis and Interconversions of 1,9-Diaza-3,7,11,15-Tetraphosphacyclohexadecanes [Text] / R.N. Naumov, A.A. Karasik, A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, D.B. Krivolapov, A.B. Dobrynin, I.A. Litvinov, O.N. Kataeva, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements -2008. -N2. -P.456-459.
5. Kulikov, D.V. Novel 36- and 38-Membered P,N-Containing Cyclophanes with Large Hydrophobic Cavities [Text] / D.V. Kulikov, A.S. Balueva, A.A. Karasik, A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, O.N. Kataeva, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements -2008. -N2. -P.667-668.
6. Козлов, А.В. 2D ЯМР ^1H - ^{15}N HSQC/HMBC в исследовании позиции протонирования/метилирования и таутомерной структуры производных тиопиримидинов. Эксперимент и теоретическое моделирование [Текст] / А.В. Козлов, В.Э. Семенов, А.С. Михайлов, А.В. Ильясов, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Изв.АН, сер.хим. -2008. -№10. – рер.№0024.

7. Kozlov, A.V. Structure and Dynamics of Pyrimidine Based Macrocycles in Solution [Text] / A.V. Kozlov, V.E. Semenov, A.S. Mikhailov, V.S. Reznik, Sh.K. Latypov // *Tetrahedron Lett.* -2008. -N.47. -P.6674-6678.
8. Karasik, A.A. P,N-Containing Cyclophanes with Large Helical Hydrophobic Cavities: Prospective Precursors for the Design of a Molecular Reactor [Text] / A.A. Karasik, D.V. Kulikov, A.S. Balueva, S.N. Ignat'eva, O.N. Kataeva, P. Lönnecke, A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // *Dalton Transactions* -2008. -принята к печати. -ref.N.B812508B.

Тезисы докладов:

1. Козлов, А.В. Исследование структуры и динамики сложных биологически активных соединений на базе пиримидиновых оснований методами ЯМР спектроскопии / А.В. Козлов, Ш.К. Латыпов, А.А. Нафикова, А.В. Аганов, А.С. Михайлов, В.С. Резник // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», -Яльчик. -2004. -С.138.
2. Kozlov, A.V. Investigation of 3D structure of bioactive compounds based on Pyrimidine derivatives using Dynamic NMR spectroscopy / A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, A.A. Nafikova, A.V. Aganov, A.S. Mihajlov, V.S. Reznik // *Book of Abstracts of the 1st Meeting "NMR in Heterogeneous Systems"*. -Saint Petersburg. -2004. -P.53.
3. Kozlov, A.V. Investigation of 3D structure of bioactive compounds based on Pyrimidine derivatives using Dynamic NMR spectroscopy / A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, A.A. Nafikova, A.V. Aganov, A.S. Mihajlov, V.S. Reznik // *Book of Abstracts of the VII International Scientific School "Actual problems of Magnetic Resonance and its Applications. New Aspects of Magnetic Resonance Application"*. -Kazan. -2004. -P.57-58.
4. Козлов, А.В. Исследование структуры и динамики сложных биологически активных соединений, построенных на базе пиримидиновых оснований, методами ЯМР спектроскопии / А.В. Козлов, Ш.К. Латыпов, А.А. Нафикова, А.В. Аганов, А.С. Михайлов, В.С. Резник // Сборник тезисов Юбилейной научной конференции физического факультета. -Казань. -2004. -С.73.
5. Козлов, А.В. Исследование пространственной структуры и динамики ряда макроциклов, содержащих пиримидиновые основания, методами ДЯМР спектроскопии / А.В. Козлов, А.В. Аганов, А.С. Михайлов, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Сборник тезисов IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях». -Казань. -2005. -С.71.
6. Козлов, А.В. Исследование пространственной структуры и динамики ряда макроциклов, содержащих пиримидиновые основания, методами ДЯМР спектроскопии / А.В. Козлов, А.В. Аганов, А.С. Михайлов, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Сборник тезисов V Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». -Казань. -2005. -С.54.
7. Козлов, А.В. Исследование пространственной структуры и динамики ряда макроциклов, содержащих пиримидиновые основания, методами ДЯМР спектроскопии / А.В. Козлов, А.В. Аганов, А.С. Михайлов, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Сборник трудов Девятой молодежной научной школы «Актуальные проблемы магнитного резонанса и его применений». -Казань. -2005. -С.116-117.
8. Козлов, А.В. Применение методов ДЯМР спектроскопии и квантовохимических расчетов в исследовании структуры и динамики производных пиримидиновых оснований / А.В. Козлов, А.В. Аганов, А.С. Михайлов, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Сборник тезисов VI Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». -Казань. -2006. -С.60.

9. Naumov, R.N. The First Chiral Representative of the 1,9-diaza-3,7,11,15-tetraphosphacyclohexadecanes / R.N. Naumov, A.A. Karasik, K.B. Kanunnikov, A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Book of Abstracts of IVth International Symposium «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures». –Kazan. -2006. -P.125.
10. Naumov, R.N. Stereoselective Synthesis and Interconversions of 1,9-diaza-3,7,11,15-tetraphosphacyclohexadecanes / R.N. Naumov, A.A. Karasik, A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, D.B. Krivolapov, A.B. Dobrynin, I.A. Litvinov, O.N. Kataeva, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Abstract Book of 17th International Conference on Phosphorus Chemistry. - Xiamen, China. -2007. -P.243.
11. Kulikov, D.V. Novel 36- and 38-membered P,N-containing cyclophanes with large hydrophobic cavities / D.V. Kulikov, A.S. Balueva, A.A. Karasik, A.V. Kozlov, Sh. K. Latypov, O.N. Kataeva, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Book of abstracts of 17th International Conference on Phosphorus Chemistry. –Xiamen, China. -2007. -P.146.
12. Латыпов, Ш.К. Структуры протонированных и метилированных производных тиоцитозина по данным ЯМР спектроскопии / Ш.К. Латыпов, А.В. Козлов, В.Э. Семенов, А.С. Михайлов, В.С. Резник, А.В. Аганов // Сборник тезисов VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». –Казань. -2007. -С.63.
13. Латыпов, Ш.К. Структуры протонированных и метилированных производных тиоцитозина по данным ЯМР спектроскопии / Ш.К. Латыпов, А.В. Козлов, В.Э. Семенов, А.С. Михайлов, В.С. Резник, А.В. Аганов // Сборник тезисов XIV Всероссийской конференции «Структура и Динамика Молекулярных Систем». –Яльчик. -2007. –С.132.
14. Naumov, R.N. Reaction of Bis(Arylphosphino)Alkanes, Formaldehyde and Benzylamines – a Novel Stereoselective Method for Synthesis of Phosphorus-Containing Macrocycles and Cryptands with Specific Properties / R.N. Naumov, A.A. Karasik, K.B. Kanunnikov, A.B. Kozlov, S.K. Latypov, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, S. Gómez-Ruiz, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Сборник тезисов XV Международной Конференции по химии соединений фосфора. -Санкт-Петербург. -2008. –С.63.
15. Kozlov, A.V. Spatial structure of novel P, N-containing cryptands in liquid by NMR spectroscopy / A.V. Kozlov, Sh.K. Latypov, R.N. Naumov, A.A. Karasik, S. Gómez-Ruiz, E. Hey-Hawkins, O.G. Sinyashin // Abstract Book of EUROMAR Magnetic Resonance Conference. - Saint Petersburg. -2008. -P.106.

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 01.11.2008г. Усл. п.л 1,6
Заказ № К-6595. Тираж 130 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.*